

prof. dr hab. inż. Krzysztof M. Cieřlicki
Pracownia Bioprzeptywów
Instytutu Automatyki i Robotyki
Wydziału Mechatroniki PW

Opinia

cyklu prac prezentowanych jako dorobek habilitacyjny

pt. **”Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej”**

i dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr inż. **Magdaleny Kasprowicz,**

sporządzona na zlecenie Dziekana Wydziału Mechatroniki Politechniki Warszawskiej
(pismo WMt-482-10/13 WMt/61/2013)

Dane statystyczne

Jednotematyczny cykl artykułów zatytułowany: ”Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej”, przedstawiony jako główne osiągnięcie dr inż. Magdaleny Kasprowicz, po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje dziewięć zespołowych prac opublikowanych w większości (7 pozycji) w czasopiśmie z listy JCR (IF z przedziału od 1.43 do 3.654 sumaryczny IF = 15.03, a obliczony proporcjonalnie do procentowego wkładu Habilitantki IF% = 5.12) oraz dwóch wystąpieniach na konferencji międzynarodowej w Niemczech, opublikowanych w suplemencie czasopisma *Acta Neurochirurgica*. Przewodnik po wymienionych wyżej pracach zamieściła Habilitantka w 78 stronicowej publikacji wydanej przez Oficynę Wydawniczą Politechniki Wrocławskiej.

Przedstawione do oceny prace zostały opublikowane w latach 2009 do 2012 a liczbę autorów i procentowy udział Habilitantki w poszczególnych pozycjach prezentuje poniższa tabela

Liczba autorów publik.	10	7	8	8	7	10	6	11	4	Łączna liczba autorów: 27
% udział habilitantki	50	40	30	15	55	20	40	40	50	Średni udział dr Kasprowicz: 38%

Tabela została sporządzona na podstawie starannie przygotowanego spisu publikacji z procentowym udziałem wszystkich autorów, którzy go zaakceptowali, potwierdzając to podpisem. W 6 pracach Habilitantka była pierwszym współautorem i zarazem autorką tekstu a jej wkład był dominujący (od 40% do 55%). Wprawdzie we współczesnej nauce (zwłaszcza w tak interdyscyplinarnej dyscyplinie jak inżynieria biomedyczna) praca zespołowa jest koniecznością, i dobrze świadczy o umiejętnościach Habilitantki do współdziałania w dużych zespołach, to jednak sumaryczna liczba prac wynikająca z procentowego udziału dr Kasprowicz jest niewielka i wynosi niewiele ponad trzy (3.4). Prawdopodobnie dlatego Habilitantka zdecydowała się na samodzielne opublikowanie przewodnika po wymienionych pracach. Nie ma on jednak charakteru monografii, bo nie lokuje Jej prac w szerszym

kontekście badań krążenia mózgowego, a w literaturze światowej pomija większość publikacji polskich autorów zajmujących się zagadnieniami kompensacji wewnątrzczaszkowej.

II. Ocena merytoryczna

W przedmiotowych pracach Habilitantka wykorzystuje ciekawy pomysł włączenia składowych pulsacyjnych krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz tętniczej i żylniej krwi mózgowej do analizy i diagnostyki hemodynamiki mózgowej. Jak wiadomo, w szybko i wolnozmiennych zmiennych parametrach hydrodynamicznych krążenia mózgowego (ciśnienie, prędkość przepływu) ogniskują się: fluktuacje ciśnienia i objętości krwi tętniczej będące pochodną akcji serca, fluktuacje ciśnienia i objętości krwi żylniej generowane oddechem, różnego pochodzenia zmiany średniego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) skutkujące autoregulacyjnymi zmianami objętości tętniczego łoża naczyniowego, efekty hydrostatyczne wywołane zmianami pozycji ciała względem sił grawitacji. Fluktuacje wymienionych wyżej parametrów hydrodynamicznych są ze sobą wzajemnie powiązane, bowiem suma objętości mózgu, krwi mózgowej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego musi pozostawać stała wskutek stałej objętości czaszki oraz kanału rdzenia kręgowego (doktryna Monro-Kelly'ego). Istotnym rezultatem oddziaływania na siebie wymienionych objętości jest ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP), którego średnia wartość ICP mieści się (w warunkach fizjologicznych) w granicach 0-15 mmHg, a amplituda jego fluktuacji nie przekracza pojedynczych mmHg. W warunkach patologicznych (urazy wewnątrz-czaszkowe, udary mózgowie, procesy rozrostowe, wodogłowie, itp.) wartość ICP może znacznie wzrosnąć prowadząc do spadku CPP z następczym upośledzeniem przepływu mózgowego, które może doprowadzić do trwałego uszkodzenia mózgu, a nawet jego śmierci. Także dynamika zmian ICP ulega w takich przypadkach zmianom, a amplituda fluktuacji rośnie w skutek malejącej podatności przestrzeni wewnątrzczaszkowej. W sygnale mogą się również pojawiać się patologiczne fale wolne, w których ICP wzrasta cyklicznie do znacznych wartości. Na sygnały te nakładają się zakłócenia przypadkowe spowodowane różnymi czynnikami, tak więc ich prawidłowa interpretacja wymaga zastosowania skomplikowanych procedur filtracyjnych i metod analizy. Właśnie tego zakresu dotyczą główne osiągnięcia Habilitantki.

Zespół, w skład którego wchodziła dr Kaspróvicz postawił i udowodnił tezę, że różne stany chorobowe zmieniają czasowe bądź częstotliwościowe wskaźniki pulsacji mózgowych, a analiza tych pulsacji i wyciągnięte z niej wnioski mogą poprawić diagnostykę i przyszłe rokowania pacjentów neurochirurgicznych.

Habilitantka za najważniejsze wyniki swoich badań uważa:

- Opracowanie metod estymacji wybranych parametrów opisujących hemodynamikę mózgową, w tym: zmiany objętości krwi mózgowej podczas jednego cyklu pracy serca, podatności tętniczego łoża naczyniowego – C_a , oraz przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej – C_i , a także stałej czasowej łoża tętniczego mózgu – τ .

Wyznaczenie przedziałowych pojemności może mieć istotną wartość diagnostyczną umożliwiając ocenę sprawności działania mózgowych procesów regulacji objętościowej. I tak gdy system jest zdolny do kompensowania zmian objętościowych, wzrost wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego skutkuje przeciwnymi zmianami przedziałowych podatności, tj. zmniejszaniem C_i oraz zwiększeniem C_a (na skutek autoregulacyjnego rozszerzenia naczyń mózgowych). Gdy rezerwa autoregulacyjna się wyczerpie, zmiany obydwu podatności

zachodzą w tym samym kierunku, bo pojemność C_a zmniejsza się w skutek częściowego zapadania się naczyń. Ciekawym pomysłem było wykorzystanie fal *plateau* do weryfikacji metody wyznaczania przedziałowych podatności mózgowych.

Bazując na zarejestrowanych wynikach pomiarów ABP, ICP oraz prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu u szeregu pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym, dr Kasprovicz zaproponowała metodę bieżącego monitorowania podatności mózgowych oraz współczynnika korelacji pomiędzy nimi (w pracach jest on oznaczony jako ICC – index of cerebral compliance). Wykazała także prognostyczną wartość ICC, którego dodatnia wartość okazała się istotnie skorelowana z niepowodzeniem terapii.

Kolejnym parametrem mogącym mieć zastosowanie diagnostyczne ma zaproponowana przez dr Kasprovicz stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego (τ), będąca iloczynem jego podatności (C_a) oraz oporności peryferyjnej naczyń (CVR). Stała czasowa określa szybkość stabilizacji objętości tętniczej krwi mózgowej po nagłej zmianie ABP. Habilitantka wykazała, że u zdrowych osób wartość stałej czasowej zależy od końcowo-wydechowej prężności CO_2 . Hiperkapnia powoduje jej zmniejszenie, a hipokapnia zwiększenie. Stwierdziła także wyraźne zmniejszenie wartości stałej czasowej u pacjentów ze zwężeniem tętnic szyjnych oraz u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym. Zauważyła ponadto, że u tych ostatnich skrócenie stałej czasowej wyprzedza zmiany parametrów wyznaczanych standardowo za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii, a zatem omawiany parametr wykazuje pewne właściwości predykcyjne.

Oprócz wartości poznawczych i klinicznych zaobserwowana zmienność wartości stałej czasowej w różnych stanach chorobowych oraz dla różnego stężenia CO_2 w powietrzu jest ciekawa dla naukowców zajmujących się hemodynamiką krążenia mózgowego, bo przeczy dotychczas przyjmowanemu założeniu, że $C_a \sim 1/CVR$, z którego wynika, że $\tau = \text{const}$.

Wydaje mi się, że wprowadzenie omawianego wskaźnika do praktyki klinicznej byłoby stosunkowo proste, bo w salach intensywnego nadzoru standardowo monitoruje się przebieg ABP w tętnicy promieniowej, natomiast przezczaszkowy aparat dopplerowski znajduje się w wyposażeniu wielu szpitali. Dodatkowym argumentem przemawiającym za jego stosowaniem jest także zbadana przez Habilitantkę możliwość nieinwazyjnego pomiaru ABP za pomocą urządzenia Finapres umieszczonym na palcu. Nie należy jednak zapominać, że ze względu na zjawiska falowe obecne w układzie naczyniowym, kształt fali tętna zmienia się wzdłuż drzewa naczyniowego, zatem wyniki otrzymane tym sposobem nie zawsze będą wiarygodne.

- Potwierdzenie hipotezy, że detekcja różnych typów fal wolnych w sygnale ICP: symetrycznych, asymetrycznych oraz z fazą plateau jest możliwa na podstawie analizy parametrów morfologicznych pulsacji tętniczopochodnej w sygnale ICP

Udowodnienie hipotezy może być ważne dla klinicystów wykorzystujących powyższą metodę ponieważ wzmożona częstotliwość występowania fal wolnych w długookresowym zapisie ICP jest symptomem zaburzonych procesów kompensacyjnych ciśnieniowo-objętościowych przestrzeni wewnątrzczaszkowej i zdaniem niektórych ośrodków stanowi wskazanie do założenia zastawki. Z drugiej strony, porównując kilkuminutowe przebiegi czasowe ICP bez i z obecnością fal wolnych, z odpowiadającymi im zestawami tzw. pulsacji dominujących i pokazujących morfologię pojedynczego okresu ICP, trudno oprzeć się wrażeniu, że w zapisie czasowym wyróżnienie obecności i typu fal wolnych jest oczywiste, natomiast w metodzie „morfologicznej” problematyczne (rys.2.7 przewodnika). Ponadto,

w proponowanej metodzie analizy parametrów morfologicznych sygnału, moje wątpliwości budzi wiarygodność obliczanych tam 24 uśrednionych parametrów kształtu pulsacji dominującej oraz ich odchyłeń standardowych (czyli w sumie 48 parametrów). Wynika to: z wzajemnej zależności parametrów, algorytmu wyznaczania i uśredniania pulsacji dominujących oraz ich dalszej analizy (różniczkowanie), arbitralności bibliotek referencyjnych, wreszcie licznych zakłóceń przypadkowych sygnału ICP nieraz o znacznych amplitudach.

Wydaje mi się zatem, że analizowanie morfologii pulsacji tętniczopochodnej byłoby cenne dla lekarzy głównie w takim przypadku, gdyby umożliwiło predykcję wzrostu ICP w bliskiej przyszłości, a nie tylko było wykorzystywane jako indyktor obecności fal wolnych. O takich próbach donosi zresztą dr Kasprowicz w zespołowym referacie konferencyjnym. Także cenne byłoby wykazanie wyższości proponowanego algorytmu detekcji fal wolnych wobec najczęściej stosowanych metod spektralnej analizy sygnału.

Z obowiązku recenzenta muszę zgłosić także kilka uwag do zamieszczonego przewodnika po publikacjach, głównie o charakterze redakcyjnym.

I tak, występuje w nim bardzo duża liczba skrótowych oznaczeń, która zaciemnia tekst i utrudnia jego czytanie. Nie wszystkie są ujęte w spisie oznaczeń.

Habilitantka używa wielu żargonowych sformułowań, wprawdzie tolerowanych wśród lekarzy, ale nie akceptowanych w naukach ścisłych. Np. w całym tekście pracy używa tego samego słowa pulsacja w różnych, często mylnych znaczeniach. I tak sformułowanie: „zmiana kształtu pulsacji dominującej” (str. 30) jest niepoprawne. W technice przez pulsację rozumie się kątową prędkość wirowania i nie ma ona nic wspólnego z kształtem.

W mianowniku wzoru 2.3 na str. 31 jest błąd, zamiast znaku – powinien być +, bo wzór traci sens.

Zgodnie z prawem Hagena-Poiseuille, skutek 10% zmiany średnicy naczynia przepływ w nim zmieni się ponad 46%, a nie 23% jak podaje habilitantka na str 41.

Szkoda, że Autorka nie zamieściła na rysunku 2.7 na str 31 wyników płynących z analizy widmowej.

Wszystkie te błędy można łatwo naprawić, więc nie miały one istotnego znaczenia dla oceny.

Ocena aktywności i dorobku naukowego i dydaktycznego

Ogólny dorobek naukowy Habilitantki mierzony liczbą prac w których uczestniczyła i opublikowała po uzyskaniu stopnia dr nauk technicznych jest obszerny i poza omówionymi wyżej pracami „habilitacyjnymi” obejmuje w sumie 26 artykułów, referatów konferencyjnych i rozdziałów w monografiach. Wszystkie one mieszczą się tematycznie w głównym nurcie zainteresowań dr Kasprowicz, czyli hemodynamice mózgowej, ale wszystkie są wieloautorskie. Zatem gdy uwzględnić liczbę autorów i procentowy udział Habilitantki w tych pracach, to obraz Jej osiągnięć znacznie maleje. Poniższa tabela zestawia te wielkości w najważniejszych publikacjach z listy JCR, które ukazały się w latach 2010-2012.

Liczba autorów publik.	10	8	10	11	12	10	8	7	4	9	Łączna liczba autorów: 29
% udział habilitantki	15	5	5	5	10	5	10	10	10	5	Średni udział dr Kasprowicz: 8%

Sumaryczna liczba prac wynikająca z procentowego udziału dr Kasprowicz wynosi tu tylko 0.8, a zatem nie odpowiada nawet 1 pracy. Łączny IF tych, w większości znakomitych

czasopism, wynosi aż $IF = 34.45$, ale obliczony proporcjonalnie do procentowego wkładu Habilitantki tylko $IF\% = 2.76$. Wielu ze współautorów powyższych publikacji, bo aż 18, jest wspólna z listą współautorów 9 prac przedstawionych do stopnia naukowego.

Habilitantka była także współautorką 2 recenzowanych artykułów opublikowanych w czasopismach międzynarodowych i 5 referatów na międzynarodowych konferencjach. I tu także Jej procentowy udział jest niewielki (od 5 do 10%). Dużo lepiej prezentują się Jej udziały (około 50%) we współautorskich materiałach z konferencji krajowych.

Należy także podkreślić, że dr Kasprowicz była laureatką szeregu konkursów stypendialnych, m.in.: Fundacji Nauki Polskiej (program *Start, Kolomb, Mentoring*), *C.M. Rodkiewicz Scholarship Foundation* dla doktorantów studiujących w Polsce, MNiSzW dla młodych naukowców, *Zostańcie z nami* organizowanego przez redakcję *Polityki*. Otrzymała też kilka nagród na międzynarodowych i krajowych konferencjach za najlepszą prezentację i wkład merytoryczny. Uzyskane stypendia umożliwiły Jej pobyt w doskonałych światowych ośrodkach: dwukrotnie w Department of Clinical Neurosciences University of Cambridge, oraz w Division of Neurosurgery, University of California Los Angeles. Habilitantka miała tam możliwość poznania aparatury i rozmaitych technik badawczych hemodynamiki mózgowej oraz uzyskała dostęp do ogromnej liczby zarchiwizowanych danych klinicznych.

Dr inż. Magdalena Kasprowicz posiada znaczące osiągnięcia dydaktyczne głównie związane z pracą w Politechnice Wrocławskiej. Na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki oraz na Wydziale Chemicznym prowadziła na studiach I-go stopnia ćwiczenia laboratoryjne z szeregu przedmiotów (Czujniki i pomiary wielkości nieelektrycznych, Miernictwo i Automatyka, Podstawy elektroniki i automatyki, Elektronika i elektrotechnika, Aparatura elektromedyczna, Podstawy elektroniki i miernictwa, Elementy automatyki i pomiarów, Pakiety użytkowe). Na studiach II-go stopnia na kierunku Inżynieria Biomedyczna prowadziła autorskie wykłady i ćwiczenia laboratoryjne z Zaawansowanych metod pomiaru i analizy sygnałów biomedycznych. Wykorzystała w nich szereg udostępnionych Jej sygnałów biomedycznych zarchiwizowanych w szpitalu Addenbrook Uniwersytetu w Cambridge. Pod Jej kierunkiem powstało 3 prace magisterskie a 4 prace konsultowała. Obecnie jest promotorem 4 prac inżynierskich. Uczestniczyła też w wielu działaniach promujących studia w Politechnice Wrocławskiej.

Habilitantka nie ma doświadczenia w prowadzeniu grantów MNiSzW czy NCN. Brała natomiast udział w 10 projektach wykonywanych w ramach prac statutowych i badawczych PWr (w 1 jako kierownik, w 9 jako wykonawca) oraz otrzymała i kierowała grantem wspomagającym dla beneficjentów programu Kolomb Fundacji Nauki Polskiej.

Działalność organizacyjna dr Kasprowicz prezentuje się skromnie i ogranicza do członkostwa w Radzie Instytutu Inżynierii Biomedycznej i Pomiarowej w latach 2007/2008 oraz do współorganizacji ICM+users' meeting w ramach 14-tej Międzynarodowej Konferencji Intracranial Pressure and Brain Monitoring w 2010 r. w Tubingen w Niemczech.

Nie mam wątpliwości, że tematyka i zadania których podjęła się Habilitantka są interesujące i aktualne w skali światowej, mają znaczenie zarówno poznawcze jak aplikacyjne i przyczyniają się do rozwoju dyscypliny Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna. Ich powstanie nie byłyby jednak możliwe bez zaangażowania funkcjonującego od szeregu lat znakomitego zespołu (lekarzy, informatyków i inżynierów) kierowanego przez prof. Marka Czosnykę i mającego siedzibę w Center for Brain Repair szpitala klinicznego Addenbrookes

Uniwersytetu w Cambridge. Na 19 prac Autorki opublikowanych w czasopismach z listy JCR prof. Czosnyka uczestniczył w 18, a dr Śmielewski – informatyk w 16. W tym kontekście moje wątpliwości budzi kwestia stopnia samodzielności dr Kasproicz, której wkład w powyższe prace (zgodnie z Jej deklaracjami) jest rozmyty i polega głównie na uczestnictwie: w opracowaniu metody badawczej, analizie materiału klinicznego, przeprowadzeniu analiz statystycznych i udziale w dyskusji oraz interpretacji wyników. W 3 pracach uczestniczyła także w przygotowaniu koncepcji badań.

Uwzględniając jednak dużą dynamikę wzrostu dorobku naukowo-publicacyjnego Habilitantki po uzyskaniu doktoratu, uzyskane liczne stypendia i nagrody a także Jej znaczącą aktywność dydaktyczną stawiam wniosek **o dopuszczenie dr Magdaleny Kasproicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**

Jednocześnie w celu uściślenia i uszczegółowienia samodzielnego wkładu dr Kasproicz w rozwój dyscypliny „Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna” chętnie wysłuchałbym Jej bezpośredniej opinii w trakcie posiedzenia Komisji.

Warszawa, 28.06.2013